

HANTAVIRUS: «NEW» I «OLD WORLD»

Aniol Valera Paloma - Grau de Microbiologia - Universitat Autònoma de Barcelona

Els hantavirus són un grup de virus emergents (família *Bunyaviridae*, gènere *Hantavirus*) que causen dues malalties diferents: HPS (Síndrome Pulmonar per Hantavirus), que afecta als pulmons amb un 40% de letalitat, i HFRS (Febre Hemorràgica amb Síndrome Renal), que afecta als ronyons amb un 3% de letalitat. Apart del ingrés a cuidats intensius amb ventilació mecànica o diàlisi, respectivament, cap de les dues afeccions tenen tractament. Els hostes són rosegadors i petits mamífers que, mitjançant l'orina i altres substàncies que generen aerosols, transmeten el virus a la espècie humana. Com que els virus que causen les malalties són endèmics, o d'Euràsia o d'Amèrica, s'han separat en «**New world virus**» i «**Old world virus**». Aquesta separació es manté alhora de produir les malalties: així doncs, els “New world” causen HPS i els “Old world” causen HFRS[1]. Degut a que s'està veient un alt grau de solapament entre les dues patologies, s'està començant a pensar que el paradigma «New» i «Old world» s'hauria de investigar millor[2]. L'objectiu d'aquest treball és exposar alguns dels fets més remarcables que estan duent a pensar en la revisió d'aquest paradigma.

HFRS

-Primer brot documentat: 3.000 tropes de la ONU que varen emmalaltir durant la guerra de Corea (1950-1953).
-Casos mundials: Es calcula que són uns 100.000 casos mundials, majoritàriament a Xina i Corea del Sud.
-On afecta principalment: Els més afectats són Xina i Corea del Sud (Hantaan i Seoul Virus, HTNV i SEOV) amb un 3% de letalitat i 70.000 casos/any. A continuació hi ha Rússia (Puumala Virus, PUUV) amb un 0,1 % de letalitat i 7000 casos/any. La resta d'Europa (Puumala Virus) té uns 6.000 casos/any amb el mateix grau de letalitat, excepte en els Balcans (Dobrava Virus, DOBV) on és del 12 % [3,4,5].

HPS

-Primer brot documentat: Cas «Four corners» a EEUU, 1993. 24 infectats, 12 morts.
-Casos mundials : Es calcula que són 250 casos mundials aproximadament.
-On afecta principalment: Els països més afectats són Brasil (Araraquara Virus, ARAV), Xile i Argentina (Andes Virus, ANDV), i EEUU (Sin Nombre Virus, SNV), tots amb un 40% de letalitat. Hi ha altres països afectats de Sud-Amèrica, com Panamà i Uruguai, on la letalitat és més reduïda (10%) ja que les infeccions es donen per virus menys agressius, com el Choclo Virus[1].

Fases:

Prodromal

-De 3 a 5 dies.
-Síntomes gripals, trombocitopènia, leucocitosis...

Cardiopulmonar

-De hores a dies.
-Edema pulmonar amb risc de toxicitat cardíaca.

Convalescent

-Pot arribar a durar mesos.
-Quasi bé mai hi ha seqüeles a llarg termini [6,7].

Fases:

Febril

-De 3 a 7 dies.
-Síntomes universals, semblants a una grip.

Hipotensiva

-De hores a 2 dies.
-Hipotensió, trombocitopènia, (plaquetes baixes)... Es pot patir un xoc fulminant.

Oligúrica

-Fins a 5 dies.
-Es dona insuficiència renal, creatinina elevada en sèrum...

Convalescent

-Recuperació total o parcial. Pot haver-hi seqüeles (insuficiència renal crònica)[6,7].

Poliúrica

-De setmanes a mesos.
-Dóna poliúria (molt volum d'orina) i permet l'entrada a la convalescència.

SIMILITUDS «NEW» I «OLD» WORLD

Malgrat que la infecció per hantavirus no ha estat del tot caracteritzada, s'han pogut trobar similituds entre les dues patologies. Aquestes inclouen:

- Síntomes**: febre, miàlgia, desconfort abdominal, entre d'altres.
- Evidències dels anàlisis**: trombocitopènia, leucocitosis, proteïnúria (proteïnes en orina per sobre els límits), augment de CRP, creatinina i LDH en sèrum[2].
- Infecció**: El hantavirus infecta majoritàriament a cèl·lules endotelials, però també s'han trobat inclusions en macròfags alveolars. La infecció per hantavirus protegeix la cèl·lula de mecanismes immunitaris citotòxics, i no genera efectes citopàtics visibles. Els receptors usats per els virus patogènics (ANDV, HTNV...) alhora d'infectar són les integrines $\alpha V\beta 3$.
- Patogènia**: Sembla ser que les dues malalties són producte tant del vessament de líquid a través dels capil·lars, impossibilitant el bon funcionament de l'òrgan afectat (ronyó i pulmons majoritàriament), com de l'increment de les citocines pro-inflamatòries i la trombocitopènia. L'autoimmunitat, com a mecanisme patogènic, ha estat descartada[6,7].

Evidències del solapament

PUUV En principi és un virus que produeix NE (Nefropatia Endèmica), una forma menys severa de HFRS. De fet, però, és freqüent que les infeccions per PUUV generin simptomatologia respiratòria de diversa gravetat (tos, líquid pulmonar, dificultat al respirar...). Rasmuson J *et al.* (2011)[8] comenten tres casos clínics on els pacients, ingressats per dificultats respiratòries, són diagnosticats per PUUV. Tots tres pacients van estar sotmesos a ventilació mecànica a la UVI. Dos dels pacients van morir per causes cardiopulmonars, i l'altre pacient es va recuperar després de mesos de rehabilitació[8]. S'han donat casos semblants amb el SEOV, no només a Europa sino a EEUU[9].

HPS Malgrat que la HPS es considera una malaltia amb una alta taxa de letalitat, això no és sempre així. En un article de Armien B *et al* (2013)[10] es comenta una revisió de casos de Panamà. Allà, el HPS és causat per el Choclo Virus que dóna una letalitat reduïda, del 10%. Es va fer l'estudi amb 117 pacients diagnosticats per infecció per hantavirus (RT-PCR). El 21% van cursar amb febre sense edema pulmonar, i el 44% dels pacients van desenvolupar una forma poc virulenta de HPS (edema pulmonar sense insuficiència respiratòria marcada). La letalitat va ser reduïda (7 morts). Aquests fets han fet plantejar als autors de separar les infeccions de HPS a «Hantavirus Fever», HPS suau i HPS severa. L'estudi mostra que les infeccions per “New world”, en molts casos, poden cursar sense el «Síndrome Pulmonar» [10].

Diàlisi Fins a un 10 % dels pacients de HPS a Sud-Amèrica per ANDV han de ser tractats amb diàlisi, i només un 5% dels casos de NE ho necessiten. Això mostra la gran variabilitat de la infecció, i com el propi nom de la patologia no correspon a la conclusió d'aquesta[2]. De fet, en casos HFRS amb síndrome pulmonar, aquest es pot presentar abans de que hi hagi cap mena de síndrome renal, o fins i tot, que al cursar la malaltia no hi hagi afectació als ronyons [8].

Història dels casos El primer cas per infecció de hantavirus a EEUU no va ser produït per un virus «New world», si no que va ser SEOV (1988). A més a més, els tres primers casos simptomàtics per una infecció de hantavirus a Sud-Amèrica foren de HFRS. Això s'explica amb el fet de que la majoria de famílies d'hostes (excepte *Sigmodontinae*) estan a ambdós supercontinents [Fig.1], amb una espècie cosmopolita com és *Rattus norvegicus* (*Murinae*), que és hoste precisament de SEOV[2][11].

CONCLUSIONS

- Geogràficament, s'han mostrat evidències de que hi ha casos mesclats en tot el món. Això és degut, en gran part, a que les famílies d'hostes tant dels «New» com dels «Old world» estan localitzades tant al continent americà com al continent europeu i asiàtic, només amb l'excepció de *Sigmodontinae*[Fig1][11].
- Clínicament, ja s'han donat exemples de solapament de les patologies. No es pot establir una classificació que té com a base uns símptomes que no apareixen en molts dels casos. Clement J *et al.* (2014)[2] i Armien B *et al.* (2013)[10] ja han començat a utilitzar el terme “Hantavirus Fever”, més adient, i utilitzat per altres malalties com “West Nile Fever”. Un nom comú condicionarà menys als clínics alhora de diagnosticar. Clínics que, sobretot en els països més afectats, estan començant a considerar que la infecció per hantavirus pot cursar amb afectació pulmonar i/o renal. Això pot evitar confusions amb altres patologies, i intervencions innecessàries[2][8][9][10].
- Un millor diagnòstic, altrament, guanyarà importància si es desenvolupa un bon tractament. Cal, per tant, seguir investigant per caracteritzar bé el procés infectiu i trobar una cura per un conjunt de virus emergents que poden causar brots tant letals com el de “Four corners”.

Referències

1.Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2010 Apr ;23(2):412–441.;2.Clement J, Maes P, Van Ranst M. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the New, and Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Old world: paradigm lost or regained? Virus Res. Elsevier B.V. 2014 Jul 17;187:55–58.;3.European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – emerging and vector-borne diseases. Stockholm: ECDC; 2014.;4.Garanina SB, Platonov A E, Zhuravlev VI, Murashkina A N, Yakimenko V V, Korneev A G, et al. Genetic diversity and geographic distribution of hantaviruses in Russia. Zoonoses Public Health. 2009 Aug ;56(6-7):297–309.;5.Zhang Y-Z, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. Emerg Infect Dis. 2010 Aug;16(8):1195–1203.;6.Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Med Wkly. 2014 Jan ;144.;7.Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus Infections. Clin Microbiol Infect. 2013 Jun 24; doi: 10.1111/1469-0691.12291.;8.Rasmuson J, Andersson C, Norrman E, Haney M, Evander M, Ahlm C. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 May;30(5):685–690.;9.Roig IL, Musher DM, Tweardy DJ. Severe pulmonary involvement in a case attributed to domestically acquired Seoul hantavirus in the United States. Clin Infect Dis. 2012 Jan 1;54(1):91–94.;10.Armien B, Pascale JM, Muñoz C, Mariñas J, Núñez H, Herrera M, et al. Hantavirus fever without pulmonary syndrome in Panama. Am J Trop Med Hyg. 2013 Sep;89(3):489–494.;11.Guo W-P, Lin X-D, Wang W, Tian J-H, Cong M-L, Zhang H-L, et al. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents. PLoS Pathog. 2013 Feb;9(2).